

Rec'd PCT/PTO 28 DEC 2004 #2

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

PCT/JP 03/08128

26.06.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 2 年 6 月 2 8 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 2 - 1 8 8 9 1 9
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 2 - 1 8 8 9 1 9]

出 願 人
Applicant(s): 山之内製薬株式会社

REC'D 15 AUG 2003

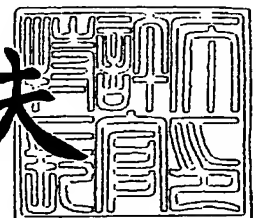
WIPO PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 7 月 3 1 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願

【整理番号】 0000003157

【提出日】 平成14年 6月28日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 31/495 AAH

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 寺居 和宏

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 鈴木 雅徳

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 笹又 理央

【特許出願人】

【識別番号】 000006677

【氏名又は名称】 山之内製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100089200

【弁理士】

【氏名又は名称】 長井 省三

【電話番号】 03-5916-5530

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005348

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【物件名】 図面 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 脳出血治療剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 [2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル] 酢酸又はその塩を有効成分とする脳出血治療剤。

【請求項 2】 2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル] 酢酸又はその塩を有効成分とする脳出血に伴う神経症状改善剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、[2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル] 酢酸又はその塩を有効成分とする脳出血治療剤並びに脳出血に伴う神経症状改善剤としての新規な医薬用途に関する。

【0002】

【従来の技術】

日本は、欧米に比べ脳出血が多いといわれており、脳卒中全体に占める脳出血の割合は約 17% である (Stroke 19: 45-52、1988)。

脳出血とは、脳の実質内に発生した出血を意味し、脳室内出血を含むが、くも膜下、硬膜下出血、出血性梗塞は含まれない。脳出血は、脳動脈瘤破裂・脳動静脈奇形の破裂・海綿状血管腫・頭部外傷・アミロイドアンギオパシー・抗凝血薬の服用・アンフェタミンなどの薬物乱用でも生じることが知られているが、もっとも頻度の高いのは高血圧性脳出血である。また、脳出血の分類には外傷性と非外傷性がある。非外傷性脳出血は一般に突発性といわれ、脳卒中発作の約 10% を占める。非外傷性脳出血は、更に、出血源の明らかな症候性と、出血源のわからない原発性脳出血に分けられる。症候性は動脈瘤や脳動静脈奇形の破裂、血液疾患、出血性素因などで発生する。原発性脳出血は高血圧症を基盤とする高血圧性

脳出血と、明らかな原因や基礎疾患を指摘できない脳出血（特発性脳出血）などがある。

脳出血急性期の病態は、血腫による脳実質の破壊（一次性脳損傷）と、続発する周囲脳の二次性脳損傷である。血腫が進展した部位にあった脳組織は、血腫の圧迫により軸索の断裂、偏位などの直接的な損傷を受ける。また、神経細胞は、断裂した軸索の変性に伴う二次的な障害も受ける。直接的な損傷を免れた血腫に隣接する脳組織であっても、血腫による周辺脳組織への圧迫により脳浮腫や、脳全体の頭蓋内圧が亢進するために脳ヘルニアを引き起こす（Clinical Neuroscience 12(12): 29-32, 1994）。

高血圧性脳出血は、脳の実質内の出血の約60%を占めるといわれている。そのおもな原因は高血圧であり、高血圧に動脈硬化が加わると出血の危険性が非常に高くなる。病理学的には脳血管に変性がおこり血管壊死や小動脈瘤ができて出血すると考えられている。出血で引き起こされる頭蓋内圧の亢進によって正常な脳組織が圧迫損傷され、さらに脳ヘルニアを来たす場合、その死亡率は高率に達する重篤な疾患である。

脳出血は活動中に発症し、意識障害を伴うことが多い。出血は大脳皮質下、視床、小脳、橋などにも発生するが、本邦で最も多いのは被殻出血である（Clinical Neuroscience 12(12): 29-32, 1994）。出血の生じた部位および出血の大きさによって、意識障害、片麻痺、失語症など様々な神経症状を呈する（Clinical Neuroscience 12(12): 29-32, 1994）。出血の持続や再出血によって血腫が増大すると、確実に神経症状が悪化し、大出血の場合、50%またはそれ以上の患者が数日のうちに死に至る。命を取り留めた場合、溢出した血液が再吸収されるにつれて意識が回復し、神経障害は次第に軽減する。通常ある程度の障害が残り、優性大脳半球障害例では失語症となる。

被殻出血の神経症候は、急速に出現する片麻痺・知覚障害・同名半盲・対側への共同偏視・高次大脳機能障害・頭痛があり、一般に知覚障害よりも片麻痺の程度の方が強いといわれている（Clinical Neuroscience 12(12): 29-32, 1994）。

脳出血の治療には内科的治療と外科的治療がある。

内科的治療は血腫が小さい場合や手術の危険性が高いような場合に行なわれている。内科的治療としては、hemodilution療法、グリセロール療法、ステロイド療法の報告がある。これらは出血の拡大や二次的な脳損傷を防ぐことを目的とする治療であるが、これらの方法による内科的治療の有効性は立証されていない。

外科的治療は、血腫の除去による血腫周囲の脳浮腫・二次的脳損傷の低減を目的とする。大血腫や皮質下出血・小脳出血では、開頭血腫除去術を、脳深部の中～小血腫に対しては神経脱落症状を最小限に食い止め、機能予後向上を目的とする定位脳内血腫吸引術が行われる。但し、どの部位の脳出血であっても、意識清明例では、保存療法の治療成績が外科治療に比べ良好である。また、深昏睡例では、生命・機能予後不良で手術適応がない（診断と治療 89(11): 2041-2045, 2001）。

従って、脳出血に対し十分な有効性を示す治療薬・治療法がないのが現状である。また、脳出血による神経症状の改善を目的とした治療薬はない。

ゾナンパネル (zonampanel) は、WO 96/10023に開示されたAMPA受容体拮抗剤（以下、AMPA拮抗剤ともいう。）である [2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノキサリニル] 酢酸であり、強力かつ選択的なAMPA受容体結合活性と、高い水溶性を有することが示されている。

ゾナンパネルは、種々の脳梗塞モデルに対し、梗塞巣の進展抑制効果を有することが報告されている。

AMPA受容体は、神経細胞やグリア細胞に発現している。虚血により脳実質にグルタミン酸が過剰放出されると、AMPA受容体が持続的に刺激されて細胞内へ多量のカルシウムが流入して細胞が障害されと考えられている。AMPA拮抗剤等の脳保護薬は脳梗塞などの虚血性脳血管障害によって引き起こされる神経細胞死を抑制することが、種々の脳梗塞モデル動物で示されている。

AMPA拮抗剤等の脳保護薬は虚血再灌流による組織障害に対する作用を有することから、脳血管障害に対しても保護作用をもち、脳出血などに対しても使用できる可能性が示唆されている（診断と治療 89(11): 2041-2045, 2001）。

しかしながら、これまでに報告されている虚血再灌流モデルを用いた実験では

、実際には出血は起こっていない。また、上記の脳出血に用いられるとの示唆は、脳出血とは疾患的に異なる出血性脳梗塞に対する示唆と考えられる。即ち、脳梗塞発症後1～3週頃には、約80%の例で梗塞巣に出血性変化が出現する（診断と治療 89(11): 2059-2064, 2001）。出血性梗塞は、脳内の微小血管の血管壁が虚血性変化で透過性が亢進し、血管周囲に血液が漏出し、点状出血を生じるものであるのに対し、血管の破綻により出血する脳出血は、血腫が形成され、周辺の脳組織を圧迫して、血管原性脳浮腫が併発する。このように、脳出血と出血性梗塞は、臨床的（画像診断的）にも、形態病理学的にも異なるものである（Clinical Neuroscience 12(12): 29-32, 1994）ため、脳出血と出血性梗塞は、疾患として異なる。従って、虚血再灌流による組織障害の抑制作用から、脳出血に対する効果は予測できない。

また、ゾナンパネルの虚血再灌流モデルによる神経症状の改善作用は、薬剤投与後24時間から認められる（Neuropharmacology 39: 211-217, 2000）のに対し、脳出血の神経症状の改善作用は、投与後2日では有意な効果を示さないが、投与後14日で有意な改善効果を示す。このことは、ゾナンパネルの神経症状に対する効果が、虚血再灌流と脳出血では異なる作用であることを意味する。

一方、AMPA拮抗剤の1つであるGYKI 52466は、自家血を注入したくも膜下出血モデル動物において、血管透過性亢進を抑制することが報告されている（Brain Research Bulletin 45(2): 163-166, 1998）。

しかしながら、上記実験は、GYKI 52466がくも膜下に注入した血液による脳圧亢進の結果生じる血管透過性亢進を抑制する作用から、脳浮腫を抑制する効果を示唆するが、くも膜下出血の神経症状の改善作用は示されていない。また、くも膜下出血により生じる神経症状は、頭蓋内圧亢進による意識障害や、慢性期に生じる血管攣縮による虚血性神経細胞死などによるものであり、脳実質内の出血による症状ではない。

脳実質内に生じた血腫によって物理的な損傷・変性や圧迫を受けた結果生じる神経症状の改善作用は、上記のグルタミン酸による虚血性神経細胞死による梗塞巣の進展防止効果とは異なり、予測することはできない。

ゾナンパネルの脳出血に伴う神経症状改善効果については、これまでに開示は

なく、他のAMPA拮抗剤について実際に脳出血モデルを用いて効果を確認した報告はない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的はゾナンパネルの新規な用途である脳出血治療剤及び脳出血に伴う神経症状改善剤を提供することである。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記の課題を達成すべく鋭意研究を行ったところ、意外にも、ゾナンパネルが、脳出血による神経症状の改善を促進することを見だし、本発明を完成した。

即ち、[2, 3-ジオキソー7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル] 酢酸又はその塩を有効成分とする脳出血治療剤に関する。

また、2, 3-ジオキソー7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル] 酢酸又はその塩を有効成分とする脳出血に伴う神経症状改善剤に関する。

【0005】

【発明の実施の形態】

本発明について更に説明すると、次の通りである。

脳出血とは、脳内出血、即ち、脳実質内に発生する出血を意味し、脳室内出血を含むが、くも膜下、硬膜下出血は含まれない。脳出血は血管壁が破綻して血液が血管外に流出する現象であり、血管壁の透過性が高まることによる血液の血管外への漏出によるもの（出血性脳梗塞）は含まれない。

脳出血には出血部位により、被殻出血、視床出血、橋（脳幹）出血、小脳出血、皮質下出血などに分類される。本発明の用途として、好ましくは、線条体（被殻、尾状核および淡蒼球からなる複合神経核）への出血、更に好ましくは被殻出血、尾状核出血である。

脳出血の治療剤とは、1) 脳出血によって脳組織が傷害されることにより生じ

る症状の抑制・改善効果を意味し、具体的には、嘔気・嘔吐の抑制、痙攣、知覚障害、意識障害、或いは、運動障害や言語障害などの神経症状の抑制・改善効果、また、2) 組織破壊の増大を抑制する効果、更には、3) 血腫による脳浮腫の発現及び／又は脳浮腫による症状の発現を予防する効果を意味し、本発明の治療剤には、上記に挙げた効果の1つ以上の効果を有することを意味する。

上記脳出血治療剤の効果のうち、脳出血に伴う神経症状とは、脳出血により脳に障害を受けた部位が司る神経機能の障害による症状を意味し、具体的には、被殻出血、尾状核出血による神経症状である。脳出血により脳に障害を受けた部位が司る神経機能の障害による症状としては、具体的には運動障害、言語障害、感覚障害、眼科的障害等を意味する。

運動障害とは、脳出血による脳の障害により、随意運動が困難又は不能、或いは円滑に行えない状態を意味し、運動麻痺及び運動失調が挙げられる。好ましくは運動麻痺の改善である。

運動麻痺とは、脳出血により運動中枢が傷害されたために、随意運動が困難又は不能になった状態を意味する。運動麻痺には痙性或いは弛緩性麻痺がある片麻痺、対麻痺、四肢麻痺、単麻痺等が含まれる。好ましくは、片麻痺の改善である。

運動失調は筋力低下や麻痺がないのに筋群相互間のバランスや協調運動の障害により随意運動を円滑に行えない状態を意味する。

意識障害とは、主に意識レベルの低下を意味し、外界からの刺激を正しく認知し、判断した結果に基づいて反応できない状態を意味する。意識障害には、意識清明度の変化として、失神、傾眠、昏迷、半昏睡、昏睡があり、意識内容の変化として、譫妄、朦朧状態などがある。

言語障害とは、構音障害、失語症がある。

構音障害とは、構音に関係する筋群或いはそれを支配する神経系の障害により生じるものであり、一般に「ろれつが回らない」或いは「舌がもつれる」などと表現される。構音障害には麻痺性、小脳、錐体外路系の障害によるものがあり、脳出血による障害では錐体路と脳神経の障害によるものである。

失語症は、大脳の言語領域の障害のために言葉を正しく話すこと、理解するこ

とが傷害された状態であり、構音器官の運動障害の有無とは無関係に起こる。殆どの場合、左大脳の障害によって起こる。失語にはBroca失語、Wernicke失語、全失語、伝導失語などがある。

感覚には、触覚、圧覚、温覚等の表在感覚、位置感覚、振動覚などの深部感覚、2点識別覚や皮膚書字覚等の複合感覚がある。

感覚障害とは、脳の障害により、これらの感覚が正常に認識されない状態をいい、その程度により、感覚消失（脱失）、感覚鈍麻（減退）、感覚過敏、感覚異常（錯感覚）がある。また、半身感覚障害、表在感覚障害、全感覚障害などの感覚障害の生じている部位によっても分類される。

眼科的障害には、視野欠損、視野狭窄、半盲、眼瞼下垂、縮瞳、散瞳、眼振、水平性注視麻痺、垂直性注視麻痺、眼球の動眼神経麻痺、外転神経麻痺、水平性共同偏視、斜偏視、眼球位異常、Honer徴候等がある。

被殻出血による神経症状としては、病巣側反対側の片麻痺（痙性）、半身感覚障害、反対側同名半盲、病巣側への眼球共同偏倚、失語、失行、失認などが挙げられる。

尾状核出血による神経症状としては、病巣側反対側の片麻痺、半身脱力、感覚鈍麻、項部硬直などが挙げられる。

脳出血に伴う神経症状の改善とは、上記神経症状の改善の程度が、本発明に用いる化合物を投与しない場合に比べて上回る効果、又は、上記神経症状の回復に要する時間を本発明に用いる化合物を投与しない場合に比べて短縮する効果を意味する。

本発明で用いられる化合物は、脳出血の急性期（発症から2～3週間以内）の症状を改善することを目的とし、脳出血発症直後から48時間までの間に投与を開始するのが好ましい。

また、本発明の用途は、上記に挙げられた脳出血に関する全ての症状に対する治療或いは改善効果を含む。

【0006】

[2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル] 酢酸は酸又は塩基と塩を

形成する。好ましくは、製薬学的に許容される塩である。

酸との塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸との鉱酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メントスルホン酸、エンタスルホン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることができる。塩基との塩としてはナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン等の有機塩基又はリジン、アルギニン、オルニチン等の塩基性アミノ酸との塩やアンモニウム塩が挙げられる。さらに、水和物、エタノール等との溶媒和物や結晶多形を形成することができる。

好ましくは [2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル] 酢酸・一水和物である。

【0007】

本発明の治療剤は、更に他の薬剤との併用が可能である。たとえば、ゾナンパネルは単独で、あるいは他の薬剤または栄養剤とともに投与できる。具体的には、hemodilution療法、グリセロール療法、ステロイド療法、脳動脈瘤破裂・脳動静脈奇形の破裂・海綿状血管腫・頭部外傷・アミロイドアンギオパシーの治療薬、抗凝血薬、アンフェタミンなど、他脳浮腫、偏頭痛、脳腫瘍、脳梗塞などの治療に投与される薬剤であり、例えば、ワーファリン、ヘパリン、アスピリン、コハク酸スマトリプタン、ゾルミトリプタン、インターフェロンベータ、塩酸ニムスチン、アルテプラゼ、チソキナーゼ、リテプラゼ、ナテプラゼ、パミテプラゼ、モンテプラゼ、ラノテプラゼ、テネクテプラゼ、エダラボン、オザグレルナトリウム、シチコリン、アルガトロバン、グリセオール、マンニトール、CDP-コリン等が挙げられる。

【0008】

本発明に用いる化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。

製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体いずれでも良く、例えば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが挙げられる。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常成人1日当り100～2000mg、好ましくは1日当り900mg程度である。成人1日当り100～2000mgを、1回で、あるいは2～4回に分けて投与してもよい。静脈内投与や、持続的静脈内投与の場合には、一日当たり1時間から24時間で投与しても良い。

上記に示すとおり、投与量は種々の状態によって決められる。有効である場合は、上記の範囲よりも少ない投与量を用いることができる。

【0009】

本発明に用いられる化合物は、主に非経口投与、具体的には、皮下投与、筋肉内投与、静脈内投与、経皮投与、髄腔内投与、硬膜外、関節内、及び局所投与、あるいは可能であれば経口投与等、種々の投与形態で投与可能である。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）等がある。このような組成物はさらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、メグルミン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が

用いられる。このような固体組成物においては、一つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸、アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グルコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の糖衣、又は胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

【0010】

【実施例】

1. 脳出血モデルの作製

Rosenbergら (Stroke, 21, 801-807, 1990) の方法に一部改変を加えて、以下の手順で脳出血モデルを作製した。雄性Sprague-Dawleyラット (体重240~330 g、日本チャールス) を自発呼吸下で1%ハロセンにより持続麻酔し、脳定位固定装置に固定した。動物の頭部を正中皮膚切開して頭蓋骨を露出し、Paxinosの脳図譜 (Paxinos G and Watson C. The rat brain in the stereotaxic coordinates (1986) Academic Press, New York) に従ってBregmaを基準に前方0.2 mm (A : +0.2 mm) 及び左方3.0 mm (L : +3.0 mm) の位置に歯科用ドリル (C730、MINIMO) を用いて頭蓋骨に小骨窓をあけた。頭蓋骨より深さ6.0 mm (H : -6.0 mm) まで30Gの投与針を挿入し、0.3 mm上げて投与スペースを確保した (線条体中央部)。コラゲナーゼ (10 unit/mL, type IV, Lot 99H8641, シグマ) 溶液を0.2 μ L/minの流速でマイクロシリンジポンプ (ニューロサイエンスシリンジポンプ100, Muro machi) を用いて7分間 (1.4 μ L) 注入した。注入が終了したのち投与針をゆっく

りに抜き、頭皮縫合術を施した後、白熱灯下で温めながら動物を回復させた。このラット脳出血モデルでは、コラゲナーゼ注入0.5-4時間後に線条体に限局した脳内出血を生じることが報告されている (Stroke, 27, 2312-2320, 1996)。また、線条体内に出血を生じた動物は、血腫形成側 (左側線条体) の反対側 (右側) への旋回行動 (神経症状) を呈することが知られている (Stroke, 21, 801-807, 1990, Stroke, 27, 2312-2320, 1996)。

2. 薬物投与

投与薬物として、ゾナンパネル・1水和物 (化合物A、以下同様。) (lot. K8729910, 山之内製薬) を用いた。コラゲナーゼ注入30分後に、総頸静脈に留置したカニューレを介してゾナンパネルの静脈内投与を開始した。化合物Aは、10 mg/5ml及び20 mg/5mlの濃度で生理食塩水に溶解後、遮光下にて 10 mg/5ml/kg/h (化合物A (10mg/kg)投与群) 及び20 mg/5ml/kg/h (化合物A (20mg/kg)投与群) の用量で24時間静脈内持続投与された。対照群には、生理食塩水を5 ml/kg/h (生理食塩水投与群) の用量で24時間持続投与した。各群の動物匹数は、化合物A (10mg/kg)投与群が6匹、化合物A (20mg/kg)投与群が9匹、生理食塩水投与群が9匹であった。

【0011】

3. 神経症状

線条体内へコラゲナーゼを注入した30分後から、化合物Aを10 mg/kg/h (化合物A (10mg/kg)投与群、例数6) あるいは20 mg/kg/h (化合物A (20mg/kg)投与群、例数9) の用量で24時間静脈内持続投与し、各動物の神経症状をコラゲナーゼ注入前及びコラゲナーゼ注入後2日14日に観察した。対照群には生理食塩水を投与した (生理食塩水投与群、例数9)。

神経症状のスコア化基準は下記のとおりである。動物の腰部を前方へ押し出したときの動物の行動によって5段階 (0-4) でスコア化した。スコア4: 全くあるいはほとんど動かない。スコア3: 右旋回する。直進あるいは左旋回しない。スコア2: 右旋回優位であるが直進することもある。左旋回はしない。スコア1: 右旋回優位であるが左旋回することもある。スコア0: 正常。旋回に左右の偏りがな

い。

4. 統計学的手法

神経症状の統計検定は、コラゲナーゼ投与後2日、14日における薬物投与群のスコアを生理食塩水投与群を対照として、Steel検定で行った。 $p < 0.05$ を有意とした。

【0012】

結果

神経症状

コラゲナーゼ注入前(0日)及び注入後2日、5日、8日、14日の神経症状スコアの結果を図1に示す。コラゲナーゼ注入前の神経症状は正常(スコア0)であった。生理食塩水投与群、化合物A(10mg/kg)投与群及び化合物A(20mg/kg)投与群ともコラゲナーゼ注入後2日が最も神経症状が重く、2日の各群における神経症状スコアは同程度であったが(図2左)、14日では生理食塩水投与群に比べて化合物A投与群で有意に神経症状が軽かった(図2右)。

【0013】

本発明で用いた脳出血モデルでは線条体(被殻、尾状核および淡蒼球からなる複合神経核)に出血が生じる。そのため、運動障害の1つである片麻痺が顕著であり、片麻痺に由来した神経症状をスコア化している。

従って、化合物Aは、脳出血に伴う神経症状、特に片麻痺の改善効果を有することが確認された。

【0014】

【発明の効果】

本発明によれば、ゾナンパネルは、脳出血に伴う神経症状の改善効果を示し、脳出血に対する治療薬として有用である。

【0015】

【図面の簡単な説明】

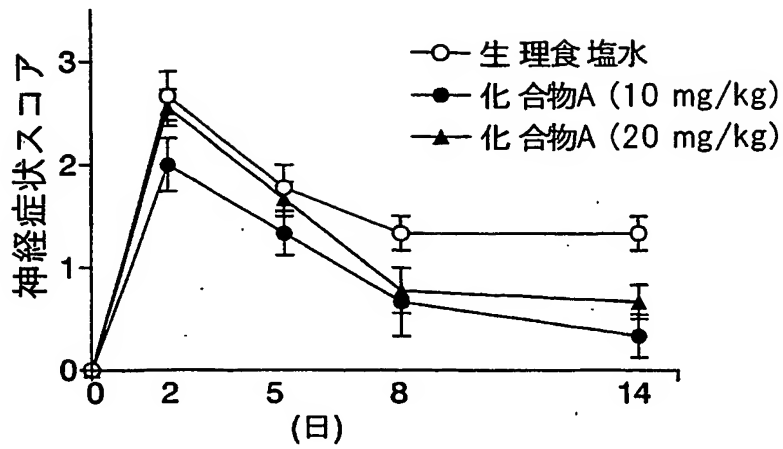
【図1】 図の値は各投与群の神経症状スコア平均値±標準誤差の推移を示す。

【図2】 図の値は各スコア毎の動物数及び中央値を示し、コラゲナーゼ注入後2

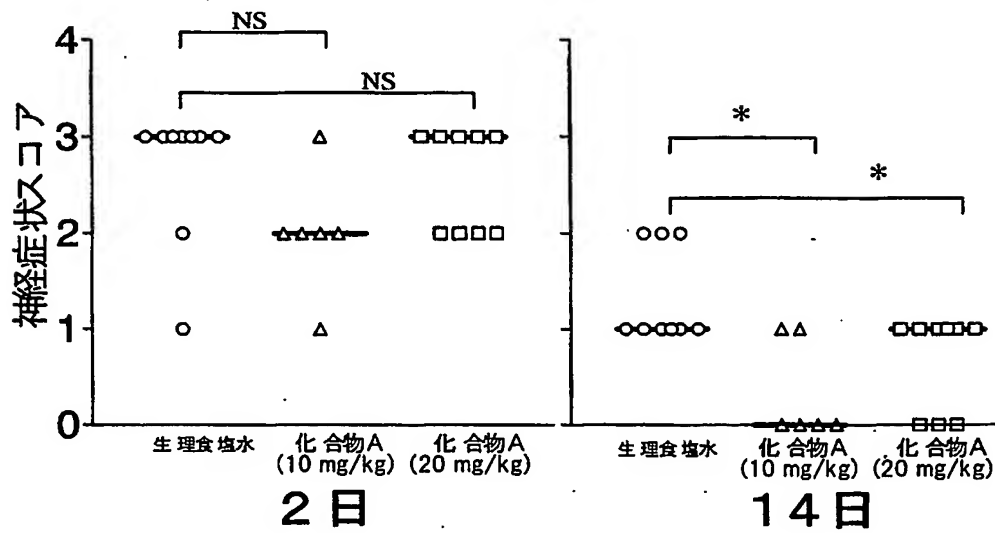
日（図左）、14日（図右）で比較した。*は生理食塩水投与群に対して有意差がある（ $p<0.05$ ）ことを示し、NSは有意差なしを示す（steel検定）。

【書類名】 図面

【図 1】



【図 2】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明の目的は新規な脳出血治療剤の提供に関する。

【解決手段】 ゾナンパネルの脳出血に対する効果を、線条体（被殻、尾状核および淡蒼球からなる複合神経核）に出血が生じる脳出血モデルを用いて評価した。該脳出血モデルは、運動障害の1つである片麻痺が顕著であり、片麻痺に由来した神経症状をスコア化している。ゾナンパネルは該脳出血モデルにおいて、優れた神経症状の改善作用を示した。従って、ゾナンパネルは、脳出血に対する治療薬として有用であることを見出し、上記課題を達成した。

【選択図】 なし

特願2002-188919

出願人履歴情報

識別番号

[000006677]

1. 変更年月日

1990年 8月10日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

氏 名

山之内製薬株式会社